

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Die Hippursäure - Ausscheidung beim Menschen und ihre Beeinflussung durch Meproamat

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Hohen Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
René Tomingas
aus Ulm

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Die Hippursäure - Ausscheidung beim Menschen und ihre Beeinflussung durch Meprobumat

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
des Hohen Fachbereichs Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
René Tomingas
aus Ulm

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin der
Universität Erlangen-Nürnberg



komm. Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher von Mallinckrodt

Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Januar 1975

Johannes ja Jüri Tomingale pühendatud.

- Johannes und Jüri Tomingas gewidmet -

DISPOSITION

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	5
2. <u>Problemstellung</u>	6
3. <u>Hauptteil</u>	7
3.1. <u>Erster Teil</u>	
Theoretischer Überblick	7
3.1.1. Die Komponenten der Hippursäure	7
3.1.2. Kopplung, Syntheseort und Eigenschaften der Hippursäure	8
3.1.3. Die Ausscheidung und Faktoren, die sie beeinflussen	8
3.2. <u>Zweiter Teil</u>	
Eigene Untersuchungen	10
3.2.1. Vorbereitung der Versuche	10
3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson	10
3.2.1.2. Versuchstechnik	10
3.2.1.3. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure	12
3.2.1.4. Wahl des Pharmakon	13

	Seite
3.2.2. Durchführung der Versuche	15
3.2.2.1. Versuch mit Normalkost	15
3.2.2.2. Diätversuch	15
3.2.2.3. Meproamat-Versuch	16
3.2.2.4. Übergang zu Normalkost	16
3.3. <u>Dritter Teil</u>	
Tabellarischer und graphischer	
Anhang	17 - 30
4. <u>Diskussion</u>	31
5. <u>Zusammenfassung</u>	38
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	39

1. Einleitung

Im Jahr 1829 wurde die Hippursäure durch VON LIEBIG erstmalig aus Pferdeharn gewonnen.

Bereits 1841 erkannte URE die Bedeutung der Hippursäure für den menschlichen Organismus: Ein Kopplungsprodukt aus Glycin und Benzoessäure, vom Körper zur Entgiftung synthetisiert.

Untersuchungen an Mensch und Tier brachten Erkenntnisse über die komplexe Stellung der Hippursäure im Organismus. Der Syntheseort und -vorgang sowie die individuelle physiologische Beeinflussung der Ausscheidung wurden und werden diskutiert. Seit mehreren Jahren wird besonders der Einfluß endo- und exogener Faktoren, z.B. von Pharmaka, auf die Hippursäureausscheidung erforscht.

Die Forschungsergebnisse zu diesen aktuellen Fragen sind nicht einheitlich, teilweise sogar widersprüchlich. Um Klarheit zu bringen, sind sicher weitere, vervollständigende Untersuchungen nötig.

2. Problemstellung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Hippursäureausscheidung unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln.

In der ersten Versuchsreihe wurden die Normalwerte an einer Versuchsperson über einen Zeitraum von 15 Tagen gemessen.

Die zweite Versuchsreihe dauerte 14 Tage. Sie wurde unter Diätbedingungen, die exogene Einflüsse auf die Hippursäureausscheidung möglichst ausschließen sollten, durchgeführt.

Die dritte Untersuchung hatte den Zweck, den Einfluß eines Pharmakon -des Tranquillans Miltan^R (Meprobamat)- auf die Hippursäureausscheidung zu bestimmen.

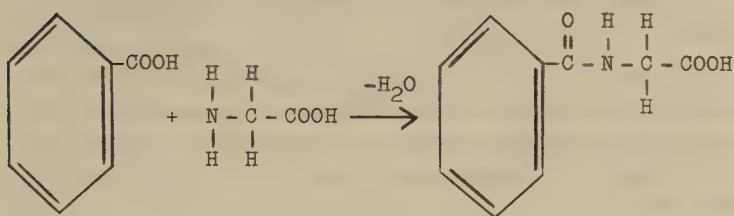
3. Hauptteil

3.1. Erster Teil

Theoretischer Überblick

3.1.1. Die Komponenten der Hippursäure

Die Hippursäure wird im Körper aus Glycin und Benzoesäure gebildet.



Benzoessäure

Glycin

Hippursäure

Glycin ist eine nichtessentielle Aminosäure, die im Körper aus Zwischenprodukten des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels synthetisiert oder hydrolytisch aus Proteinen freigesetzt wird. Gebildet wird Glycin in der Leber. Die Konzentration hängt ab vom Ernährungszustand und von der Funktionstüchtigkeit der Leber (STRUWE 1953, FLASCHEN - TRÄGER und LEHNARTZ 1966).

Benzoessäure, eine aromatische, in höheren Dosen toxische Säure, wird im allgemeinen dem Körper -vor allem in Form noch nicht aromatisierter Vorstufen- durch pflanzliche

Nahrung zugeführt. Außerdem kann sie mit entsprechend konservierten Lebensmitteln aufgenommen werden (VAN SUMERE 1969).

3.1.2. Kopplung, Syntheseort und Eigenschaften der Hippursäure

Die Kopplung von Glycin und Benzoesäure ist eine endotherme Reaktion, die unter ATP-Verbrauch abläuft. Sie dient der Entgiftung der Benzoesäure. Die Synthese findet in Leber und Niere statt (STRUWE 1953, DESPOPOULOS 1966).

Die Hippursäure hat ein Molekulargewicht von 179,17 und eine Dichte von 1,371 bei 20° C. Sie löst sich gut in heißem Wasser, weniger gut in kaltem Wasser, Äther und Chloroform. Der Schmelzpunkt liegt bei 187,5° C (KADELBURG 1971).

3.1.3 Die Ausscheidung und Faktoren, die sie beeinflussen

Die Werte der täglichen Hippursäure-Ausscheidung werden von den verschiedenen Autoren nicht einheitlich angegeben. Sie liegen zwischen 1,0-2,5 g (STEIN und Mitarbeiter 1954) und 0,392 g (VAN SUMERE und Mitarbeiter 1969). Die Angaben über die Urinkonzentration liegen zwischen 0,8 g/l (PAGNOTTO und Mitarbeiter) und 301 mg/l (IKEDA und OHTSUJI 1969). Die Maximalausscheidung unter Normalverhältnissen wird einheitlich mit 1 g/die angegeben (KADELBURG 1971).

Mit Hilfe der Quick' schen Hippursäureprobe wurde ein 24-stündiger Rhythmus der Entgiftungsfähigkeit festgestellt, wobei nach GEORGI und RIEDER die Nachtwerte signifikant niedriger als die Tagwerte sind.

Neben den bereits genannten Faktoren Ernährung und Leberfunktion wird die Hippursäureausscheidung durch den Zustand der Nieren, das Alter sowie durch psychische Faktoren -z.B. durch Furchtsamkeit- beeinflusst. Krankheiten wie Hyperthyreoidismus, Anämie oder Schizophrenie beeinflussen die Hippursäureausscheidung ebenfalls (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ 1966, PERSKY und Mitarbeiter 1950, JOHANNSEN und Mitarbeiter 1962).

3.2. Zweiter Teil

Eigene Untersuchungen

3.2.1. Vorbereitung der Versuche

3.2.1.1. Auswahl der Versuchsperson

Um Versuchsergebnisse zu erhalten, die von endogenen Einflüssen unabhängig sind, mußte die Versuchsperson folgende Kriterien erfüllen:

Sie mußte klinisch gesund und psychisch stabil sein.

Der Autor (Alter 28 Jahre, Größe 185 cm, Gewicht 76 kg) erfüllte diese Bedingungen.

3.2.1.2. Versuchstechnik

Frischer Urin wird sofort mit 20%iger Weinsäure auf pH 2-3 angesäuert, um die Hippuricase auszuschalten, und kühl aufbewahrt.

Von jeder Portion Urin werden 25 ml mit je 50 ml Äther je dreimal im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wird mit 2-3 Teelöffeln Natriumsulfat entwässert, dann filtriert und im Wasserbad vorsichtig abgedampft. Ein rötlich-brauner Rückstand bleibt auf dem Boden des zum Verdampfen verwendeten Gefäßes zurück.

Ist das Gefäß abgekühlt, wird der Extrakt-Rückstand in 1 ml Äthanol gelöst. Von dieser Lösung werden 0,04 ml auf eine Woelm-F-Kieselgel-Platte aufgetragen.

Um die Hippursäure und eventuell vorgefundene Benzoessäure zu identifizieren, werden neben dem Untersuchungsge-

misch je ein Tropfen reiner, in Alkohol gelöster Benzoe- bzw. Hippursäure aufgetragen.

Nach Eintrocknung der Lösungen wird die Platte in eine Laufkammer gestellt. Das Laufgemisch besteht, wie von ZIENER beschrieben, aus 80 ml Chloroform, 20 ml Cyclohexan und 10 ml Eisessig.

Nach 90-120 Minuten sind die einzelnen Substanzen getrennt. Unter einer UV-Lampe erkennt man Absorptionsflecken, wobei $R_f = 0,2$ der Hippursäure entspricht. Benzoesäure ($R_f = 0,8$) konnte nur im Kontrollfleck festgestellt werden (Nachweisgrenze nach ZIENER 2 μg).

Die Hippursäureflecken werden im UV-Licht markiert, abgekratzt und in 5 ml Boratpuffer pH 10 gelöst. Nach 15 Minuten wird die Lösung bei 1200 U/min fünf Minuten lang zentrifugiert.

1. Messung:

Von der überstehenden klaren Flüssigkeit wird 1 ml vorsichtig abpipettiert und in eine Quarzküvette gegeben. Der Inhalt dieser Küvette wird spektralphotometrisch gegen eine mit Boratpuffer gefüllte Leerwert-Küvette gemessen. Das Spektralphotometer durchläuft den Wellenbereich 360-200 nm und zeichnet als Charakteristikum der Hippursäure eine Extinktionskurve mit einem Maximum bei 224 nm. Um die typische Kurve zu erhalten, muß die Flüssigkeit eventuell verdünnt werden.

Zur genauen Ermittlung der Hippursäuremenge wird der gefundene Wert mit einer Eichkurve verglichen. Die Eichkurve wurde angelegt, indem mittels einer Eichlösung (Hippursäure, in Boratpuffer gelöst) Extinktionswerte genau bestimmter Hippursäuremengen gemessen

wurden und man die jeweiligen Extinktionsstärken und Hippursäuremengen in ein Koordinatensystem eintrug.

Aus der Eichkurve wird der Hippursäurewert ermittelt, der der gemessenen Extinktionsstärke entspricht.

2. Messung:

Man versetzt die in der Quarzküvette befindliche Probe mit zwei Tropfen frischer, konzentrierter NaOH (pH ca. 14). Es wird gut durchgeschüttelt. Wenn die Lösung wieder klar ist, wird eine zweite Kurve aufgezeichnet, die im aufsteigenden Teil parallel zur ersten verläuft, ohne diese zu schneiden.

3. Messung:

Zur Lösung werden ca. sechs Tropfen konzentrierter H_2SO_4 gegeben (pH ca. 2). Die dritte Kurve wird geschrieben. Sie schneidet die Boratpufferkurve zweimal und hat ihr Maximum bei etwa 226 nm, d.h., das Maximum liegt ziemlich genau unter dem Maximum der Boratpufferkurve.

3.2.1.3. Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Um die Brauchbarkeit obigen Verfahrens zu prüfen, wurden Wiederfindungsversuche mit Hippursäure durchgeführt.

Versuchstechnik:

Zunächst wird der Hippursäuregehalt von 25 ml einer Urinportion nach dem unter 3.2.1.2. beschriebenen Verfahren ermittelt. Dann werden von derselben Portion, die gut gekühlt aufbewahrt worden war, nochmals 25 ml

entnommen und 50 % der für die Urinportion ermittelten Hippursäuremenge hinzugefügt.

Der Versuch und seine Auswertung werden genauso durchgeführt wie oben beschrieben. Im Idealfall mußten nun 150 % des Hippursäurewertes ohne Zusatz gefunden werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Es wurden durchschnittlich 75,6 % der hinzugefügten Hippursäuremenge wiedergefunden.

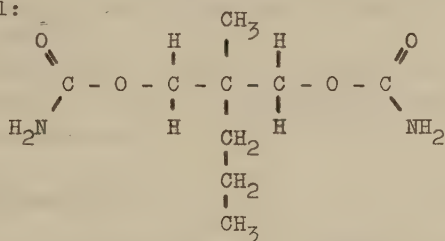
3.2.1.4. Wahl des Pharmakon

Als Medikament wurde das Tranquillans M i l t a u n ^R (Meprobamat) gewählt.

Summenformel : $C_6H_{18}N_2O_4$

Molekulargewicht : 218,3

Strukturformel:



Systematischer

Name : 2-Methyl -2-n-propyl -1,3-propandiol-dicarbamat

Beschreibung:	Meprobumat ist ein fast geruchloses, weißes, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack.
Löslichkeit:	Schlecht löslich in Wasser, wenig löslich in Äther, gut löslich in Alkohol, sehr gut löslich in Aceton.
Herstellung und Vertrieb:	H. Mack Nachfahren für Carter-Wallace, Inc., USA
Indikationen:	Angst-, Erregungs- und Spannungszustände, sowie Schlafstörungen; leichte endogene Depressionszustände und reaktive Depression.
Dosierung:	1 - 3 mal täglich ein Miltaun-Dragee zu 400 mg.

3.2.2. Durchführung der Versuche

3.2.2.1. Versuch mit Normalkost

Der Versuch wurde durchgeführt, um folgende individuelle Normalwerte der Hippursäureausscheidung bei der Versuchsperson festzustellen:

Hippursäuremenge in mg	je Einzelportion Urin
Hippursäurekonzentration in mg%	je Einzelportion Urin
Hippursäuremenge	je Tag

Für den 15tägigen Normalkost-Versuch galten folgende Bedingungen:

- a) Mehrtägiges medikamentfreies Intervall vor Versuchsbeginn.
- b) Sammeln jeder einzelnen Urinportion mit Festhalten von Datum, Uhrzeit und Menge.
- c) Sofortige Zugabe von 20%iger Weinsäure, Kühlung, möglichst schnelle Verwertung.
- d) Keine Einnahme von Medikamenten während der Dauer des Versuches.
- e) Normalkost, wobei in einem Speiseplan Datum, Uhrzeit und Art der Speisen festgehalten wird.
- f) Feste Essenszeiten.

3.2.2.2. Diätversuch

Der Diätversuch erstreckte sich über einen Zeitraum von 14 Tagen. Durch eine Kost, die exogene Einflüsse auf die Hippursäureausscheidung weitgehend ausschloß, sollte der

Hippursäure-Minimalwert festgestellt werden.

In erster Linie durften keine Benzoesäure oder deren Vorstufen enthaltenden Nahrungsmittel -Gemüse, Obst, Tee, Bohnenkaffee, konservierte Lebensmittel, Alkohol- zu sich genommen werden.

Die sonstigen Bedingungen entsprachen denen beim Versuch mit Normalkost.

3.2.2.3. Meproamat-Versuch

In dem sieben Tage dauernden Versuch sollte ermittelt werden, ob durch Einnahme von M i l t a u n ^R sich die Ausscheidung der Hippursäure ändert, und ob im Urin Benzoesäure erscheint. Ansonsten galten die Bedingungen des Diätversuches.

Ablauf:

Am 28. August 1972 wurde um 8.⁰⁰ Uhr ein M i l t a u n ^R-Dragee, das 400 mg Meproamat entspricht, eingenommen. Nach der Einnahme des Dragees wurde die Versuchsperson überwacht, um Fehler oder Unfälle durch eine zu erwartende Somnolenz auszuschließen.

3.2.2.4. Übergang zu Normalkost

Nach Beendigung des Meproamat-Versuches ging die Versuchsperson wieder zu Normalkost über.

Die Hippursäureausscheidung wurde noch 5 Tage lang gemessen.

3.3. Dritter Teil

Tabellarische und graphische Darstellung der Ergebnisse

In den Tabellen 1 - 5 sind alle Werte zusammengestellt, die beim Wiederfindungsversuch, bei den Versuchen mit Normal- und Diätkost, nach Einnahme von 400 mg Meproba-
mat und beim Übergang von Diätkost zu Normalkost ge-
messen und errechnet wurden.

Für alle Tabellen gilt:

Die Nummer der Urinportion setzt sich aus einer Zahl
und einem Buchstaben zusammen.

Die Zahl ist das Datum, von dem die Urinportion stammt.
Die Buchstaben bezeichnen:

A = Abendurin

M = Mittagsurin

F = Frühurin

Beispiel: Nr. 7 A in Tabelle 1 bedeutet, daß es sich um
die Urinportion vom Abend des 7. August 1972
handelt.

Tabelle 1 : Ergebnisse der Wiederfindungsversuche mit Hippursäure

Zeitraum : 7. - 30.8.72

Urin- probe Nr.	Hippur- säure in µg/25 ml	Hinzuge- fügte Hippurs. µg	Gefundene Gesamtmen- ge in µg	Wiedergefundene Menge der zuge- fügten Hippurs. µg	%
7 A	20 075	10 000	26 488	6 413	64,1
8 F	7 400	3 700	10 063	2 663	72,0
8 A	17 438	8 000	22 963	5 525	69,0
9 F	6 264	3 000	8 457	2 193	73,1
9 A	10 050	5 000	12 950	2 900	58,0
10 F	18 500	9 000	26 263	7 763	86,3
10 A	21 263	10 000	28 438	7 175	71,8
11 F	7 088	3 500	9 050	1 962	56,1
11 A	17 500	8 000	23 438	5 938	74,2
12 F	16 100	7 000	21 375	5 275	75,4
13 F	7 100	3 500	10 500	3 400	97,1
13 A	9 050	4 500	12 225	3 175	70,6
14 F	6 038	3 000	7 850	1 812	60,4
15 A	5 500	2 500	7 750	2 250	90,0
16 F	5 550	3 000	8 250	2 700	90,0
17 A	5 963	3 000	8 650	2 687	89,6
18 A	6 778	3 000	9 375	2 587	86,3
21 A	5 963	3 000	8 000	2 037	67,9
22 F	4 575	2 500	6 563	1 988	79,2
25 F	6 037	3 000	8 150	2 123	70,4
30 F	7 300	3 800	10 188	2 888	76,0

Tabelle 2 : Ergebnisse bei Normalkost

Zeitraum: 30.7. - 14.8.72

Urin- probe Nr.	Urinmen- ge in ml	Hippursäuremen- ge/Probe in mg %	mg gesamt	Hippursäuremenge pro 24 h in mg
30 A	550	18,5	101,73	
31 F	540	23,0	124,14	225,87
31 M	275	50,1	137,78	
31 A	300	75,2	225,45	
1 F	160	87,1	139,36	502,59
1 M	270	114,3	308,58	
1 A	420	79,7	334,65	
2 F	170	99,2	168,56	811,79
2 M	380	90,5	343,90	
2 A	505	9,9	50,19	
3 F	305	44,8	136,79	530,88
3 M	360	38,2	137,52	
3 A	215	34,1	73,35	
4 F	235	16,5	38,78	249,65
4 M	370	39,8	147,08	
4 A	190	37,0	70,30	
5 F	290	20,7	60,03	277,41
5 A	395	122,4	483,48	
6 F	460	48,9	224,94	708,42
6 A	360	51,3	184,68	
7 F	200	94,9	189,80	374,48

7 A	450	80,3	361,35	
8 F	440	29,6	130,24	491,59
8 A	360	139,5	502,20	
9 F	365	50,1	182,87	685,07
9 A	755	40,2	303,51	
10 F	510	74,0	377,40	680,91
10 A	600	85,1	510,30	
11 F	240	28,4	67,94	578,24
11 A	510	70,0	357,00	
12 F	250	64,4	161,00	518,00
12 A	380	113,6	431,68	
13 F	450	28,4	127,80	559,48
13 A	505	72,4	365,62	
14 F	420	48,3	202,86	568,48

Tabelle 3 : Ergebnisse des Diätversuches

Zeitraum: 14.8. - 28.8.72

Urin- probe Nr.	Urinmen- ge in ml	Hippursäuremen- ge/Probe in mg %	mg gesamt	Hippursäuremenge pro 24 h in mg
14 A	575	53,1	305,33	
15 F	125	25,9	32,36	337,69
15 A	285	27,2	77,52	
16 F	340	23,6	80,24	157,76

16 A	510	27,2	138,72	
17 F	455	20,1	91,46	230,18

Beginn der echten Diätwerte:

17 A	380	23,9	90,63	
18 F	345	21,0	72,45	163,08
18 A	365	27,2	99,10	
19 F	525	14,6	76,65	175,75
19 A	390	27,4	106,89	
20 F	550	12,1	66,41	173,30
20 A	385	22,5	86,63	
21 F	270	27,2	73,31	159,94
21 A	385	23,8	91,82	
22 F	410	18,3	75,03	166,85
22 M	605	10,7	64,43	
22 A	490	7,3	35,77	
23 F	420	13,8	57,96	158,16
23 A	390	23,3	90,68	
24 F	300	24,2	72,45	163,13
24 A	310	28,7	88,82	
25 F	305	24,2	73,66	162,48
25 A	280	34,6	96,88	
26 F	370	18,8	69,45	166,33
26 A	370	31,8	117,66	
27 F	290	17,7	51,33	168,99
27 A	400	22,1	88,50	
28 F	265	28,0	74,20	162,70

Tabelle 4 : Meprobamat-Versuch

Zeitraum: 28.8. - 4.9.72

Die Einnahme von 400 mg Meprobamat erfolgte
am 28.8. um 8⁰⁰ Uhr.

Urinprobe Nr.	Urinmenge in ml	Hippursäuremenge je Probe in mg %	Hippursäuremenge pro 24 h in mg
28 A	275	35,0	96,25
29 F	205	34,2	70,11
29 A	265	36,6	96,99
30 F	230	29,2	67,16
30 A	295	30,4	89,80
31 F	330	24,0	79,58
31 A	370	24,0	88,80
1 F	375	19,8	74,25
1 A	465	21,9	101,72
2 F	335	17,5	58,63
2 A	350	26,9	93,98
3 F	300	24,2	72,45
3 A	350	22,5	78,75
4 F	310	26,0	80,45

Tabelle 5 : Übergang zu Normalkost

Urin- probe Nr.	Urinmenge in ml	Hippursäuremenge je Probe in mg %	Hippursäuremenge pro 24 h in mg
4 A	300	49,5	148,50
5 F	210	154,0	323,40
5 A	390	95,1	370,69
6 F	330	188,0	620,51
6 A	415	52,8	219,12
7 F	505	55,8	281,82
7 A	315	63,6	200,34
8 F	310	56,0	173,60
8 A	435	44,8	194,88
9 F	415	28,0	116,20

Speiseplan

Um die Hippursäureausscheidungen der einzelnen Tage genau vergleichen zu können, wurden alle Mahlzeiten zu festgesetzten Zeiten eingenommen:

Erstes Frühstück um 6.⁰⁰ Uhr
 Zweites Frühstück um 9.⁰⁰ "
 Mittagessen um 14.⁰⁰ "
 Abendessen um 19.⁰⁰ "

Während des Versuches mit Diätkost durften nur solche

Speisen zu sich genommen werden, die möglichst wenig Hippursäurekomponenten und deren Vorstufen enthielten.

Um genaue Ergebnisse zu gewährleisten, war der Speiseplan monoton und differierte wenig von einem Tag zum anderen.

Tabelle 6 : Diät-Speiseplan (Auszug vom 14.-20.8.72)

Tag	1.u.2.Frühstück	Mittagsessen	Abendessen
14.8.	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Butterm.,	1 Schinkenbrot, 1/4 l Joghurt,	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/4 l Joghurt
15.8.	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Buttermilch,	200 g Hüttenkäse, 1/4 l Joghurt, 1 Glas Wasser,	2 Butterbrote, 1 Glas Wasser, 1/4 l Joghurt
16.8.	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Butterm.,	1 Butterbrot, 3 Salzkartoffeln, 1 Glas Wasser,	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/4 l Joghurt
17.8.	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Butterm.,	1 Schinkenbrot, 1/4 l Joghurt, 1 Glas Wasser,	1 Butterbrot, 100 g Quark, 1 Glas Wasser
18.8.	1 Butterbrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Butterm.,	2 Käsebröte, 1 Glas Wasser, 1/4 l Joghurt,	100 g Quark, 1/4 l Butterm., 1/4 l Joghurt
19.8.	1 Butterbrot 1 Glas Wasser 1/2 l Butterm.,	Schinkennudeln, 100 g Quark, 1 Glas Wasser,	2 Butterbrote, 1 Glas Buttermilch
20.8.	1 Käsebrot, 1 Glas Wasser, 1/2 l Butterm.,	1/4 l Butterm., 2 Brötchen,	Schinkennudeln, 1 Glas Wasser

Abb. 1 : Normalkost-Versuch. Hippursäure/Portion Urin.

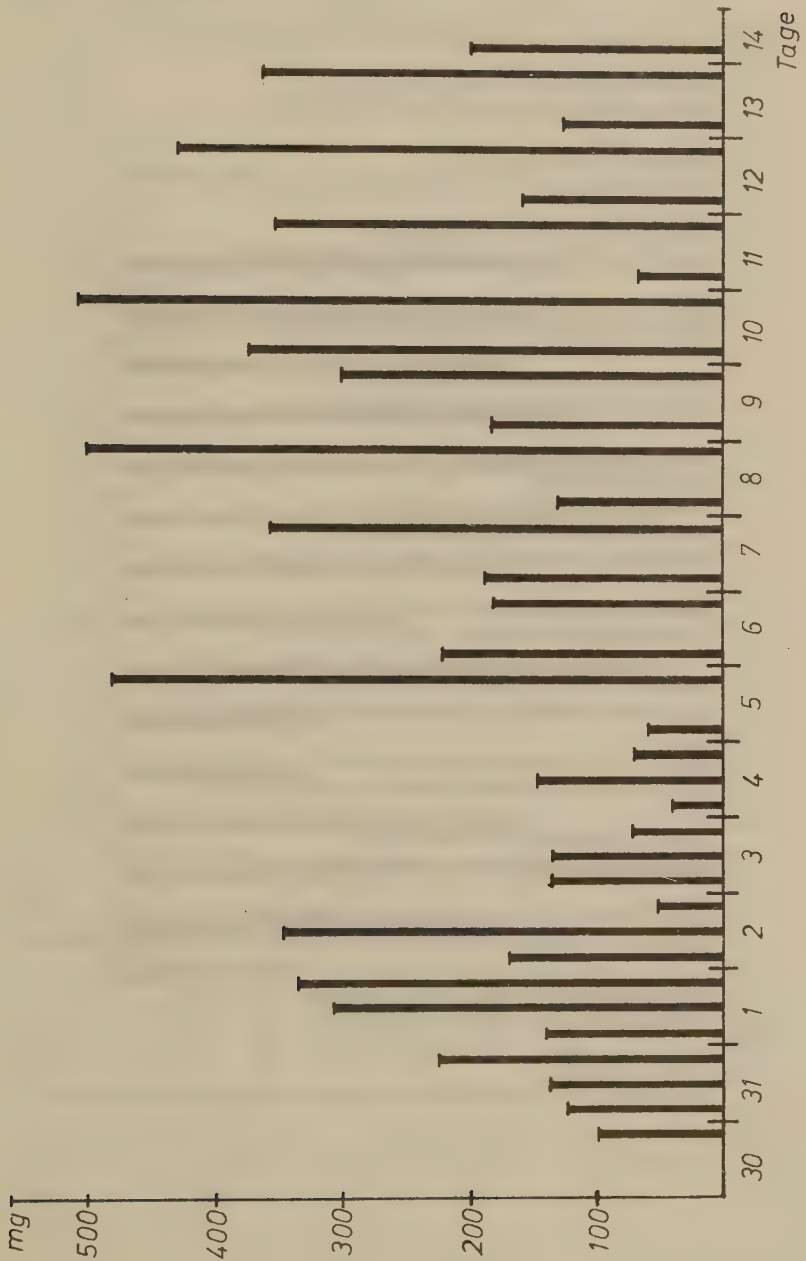


Abb. 2 : Normalkost-Versuch. Hippursäure/Tag.

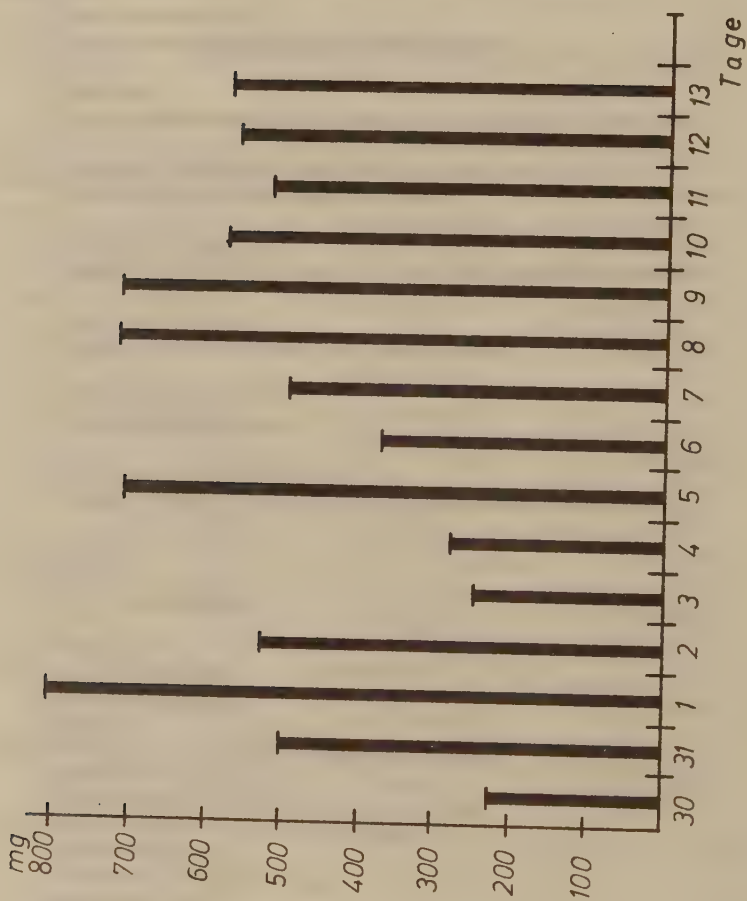


Abb. 3 : Diätversuch. Hippursäure/ Urinportion.

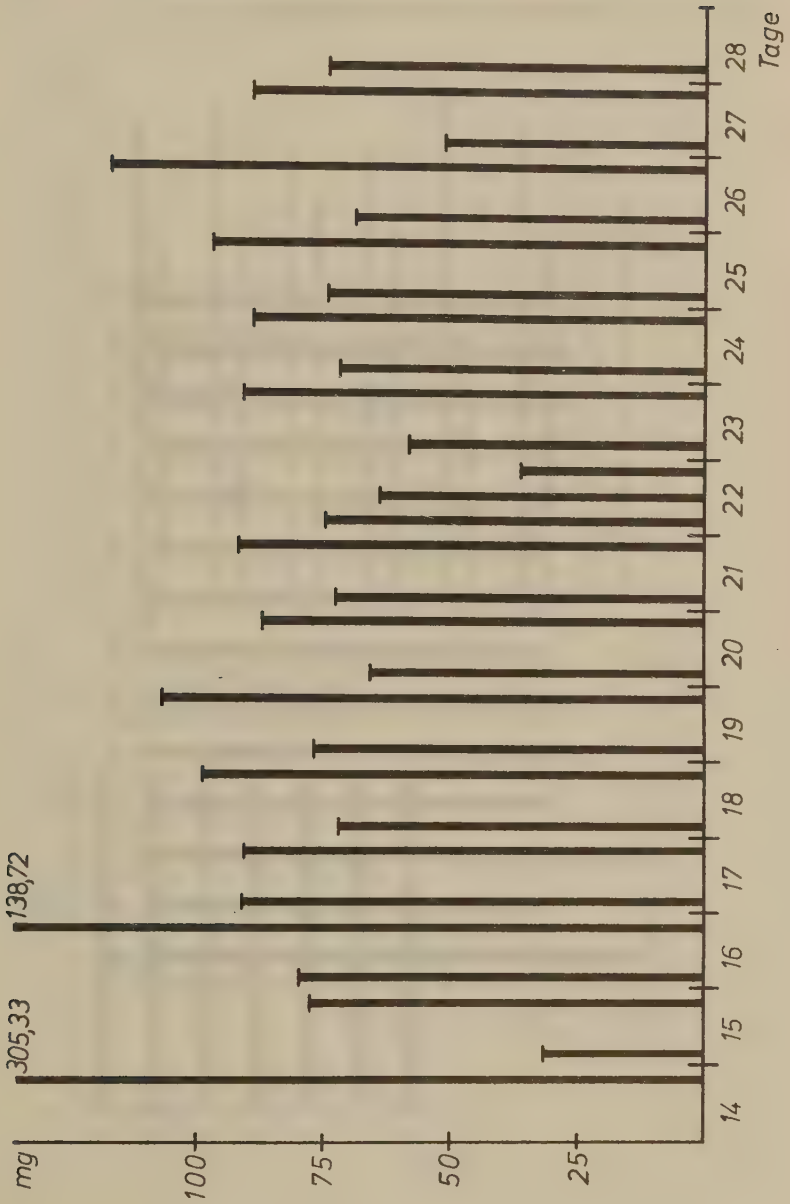


Abb. 4 : Diätversuch. Hippursäure/Tag.

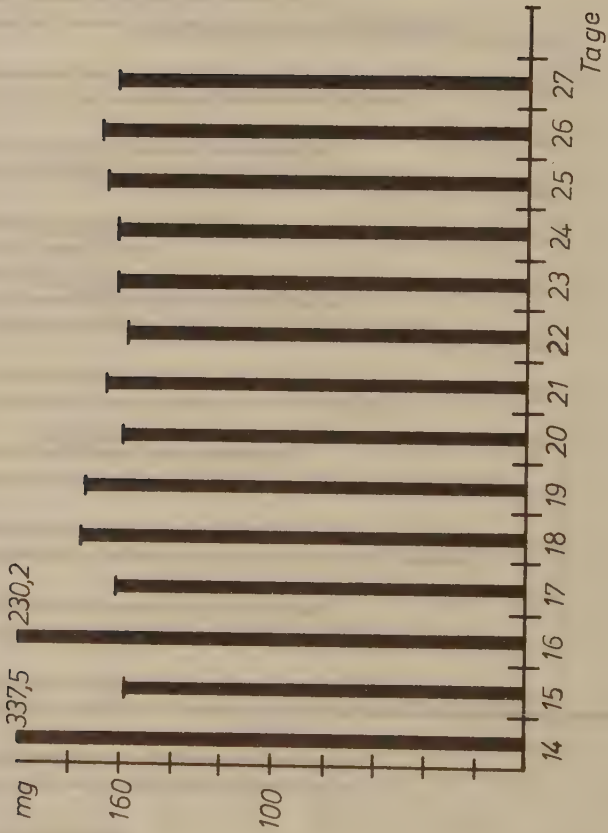


Abb. 5 : Meprobamat-Versuch. Hippursäure/Urinportion.

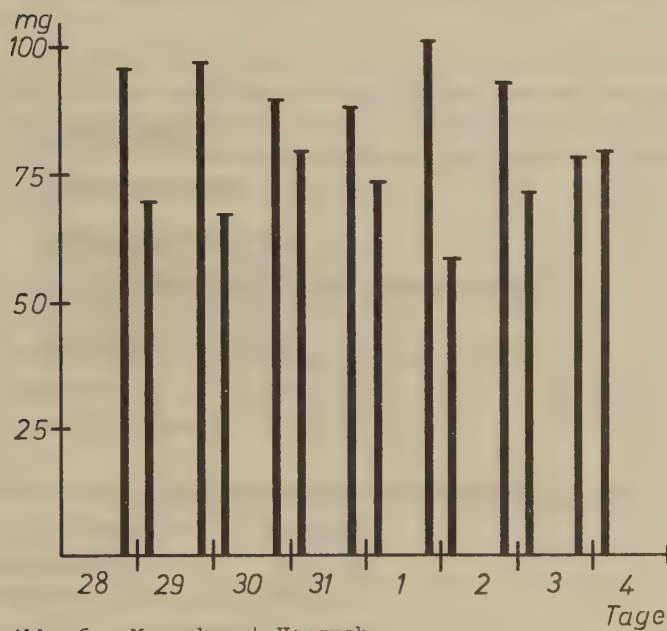


Abb. 6 : Meprobamat-Versuch.
Hippursäure/Tag.

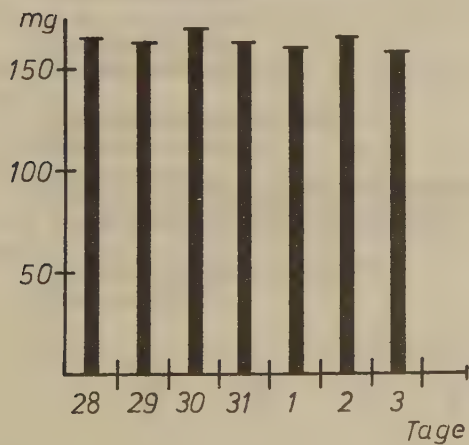


Abb. 7 : Übergang zu Normalkost. Hippursäure/Tag.

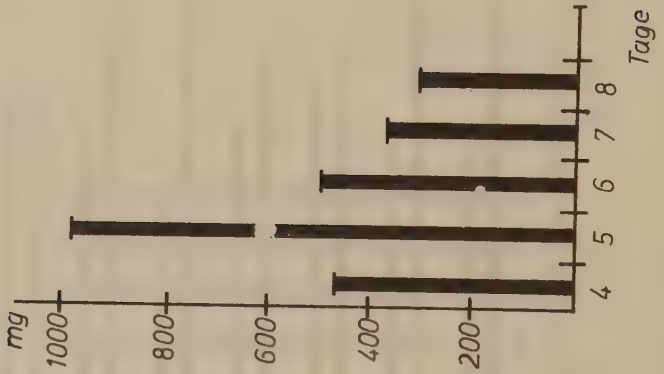
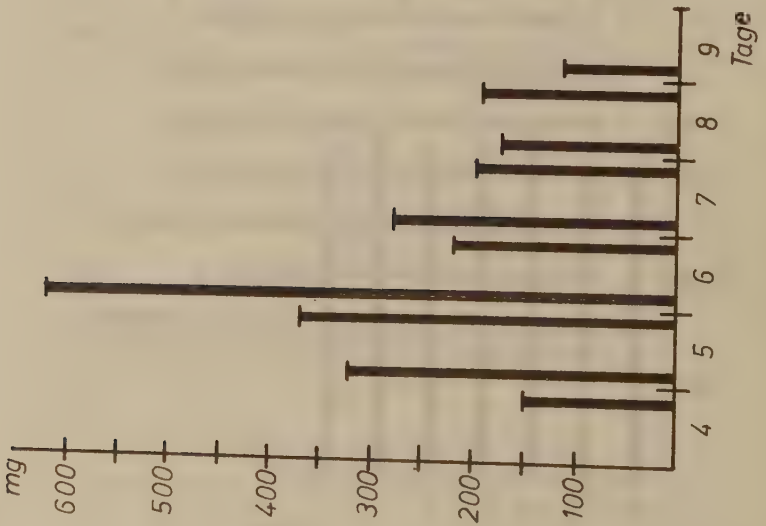


Abb. 8 : Übergang zu Normalkost. Hippursäure/Urinportion.



4. Diskussion

In den einzelnen Abschnitten der Versuchsreihe wurde die Hippursäureausscheidung einer Versuchsperson mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie und der Spektralphotometrie unter verschiedenen Bedingungen gemessen. Es zeigten sich folgende Ergebnisse.

4.1. Versuch bei Normalkost

Hippursäureausscheidung pro Tag:

Maximalwert	811,8 mg
Minimalwert	225,9 mg
Durchschnittswert	517,5 mg

Hippursäureausscheidung pro Portion Urin:

Maximalwert	510,3 mg
Minimalwert	38,8 mg
Durchschnittswert	221,8 mg

Der niedrigste Wert von 38,8 mg stammt von einem Tag, an dem drei Urinportionen vorlagen, der höchste von 510,3 mg von einem Tag mit nur zwei Portionen.

Hippursäurekonzentration je Portion Urin:

Maximalwert	139,0 mg %
Minimalwert	9,9 mg %
Durchschnittswert	60,4 mg %

Die durchschnittliche Konzentration beträgt 0,604 g je Liter Urin.

4.2. Diätversuch

Die Diätwerte werden ab dem 4.Tag nach Diätbeginn in die Berechnung einbezogen. Die Werte der ersten drei Tage sind noch von der Normalkost beeinflusst und würden das Ergebnis verfälschen.

Hippursäureausscheidung pro Tag:

Maximalwert	175,8 mg
Minimalwert	158,2 mg
Mittelwert	165,5 mg

Hippursäureausscheidung pro Portion Urin:

Maximalwert	117,7 mg
Minimalwert	35,8 mg
Mittelwert	79,2 mg

Der Minimalwert stammt von einem Tag mit drei, der Maximalwert von einem mit zwei Portionen Urin.

Hippursäurekonzentration pro Urinportion:

Maximalwert	34,6 mg %
Minimalwert	7,3 mg %
Mittelwert	21,9 mg %

Die Hippursäurekonzentration während der Diätphase beträgt durchschnittlich 218 mg je Liter Harn.

4.3. Meproamat-Versuch

Hippursäureausscheidung je Tag:

Höchstwert	169,4 mg
------------	----------

Niedrigstwert	159,2 mg
Mittelwert	164,1 mg

Hippursäureausscheidung pro Harnportion:

Höchstwert	101,7 mg
Niedrigstwert	58,6 mg
Mittelwert	81,9 mg

10 Stunden nach Einnahme von 0,4 g Meprobramat werden in 275 ml Urin 96,25 mg Hippursäure ausgeschieden. Das liegt im Schwankungsbereich des Meprobramatversuches.

Hippursäurekonzentration pro Harnportion:

Höchstwert	36,6 mg%
Niedrigstwert	17,5 mg%
Mittelwert	26,4 mg%

Die Hippursäurekonzentration beträgt im Mittel 264 mg je Liter Harn.

4.4. Übergang zu Normalkost

Am zweiten Tag nach Übergang zu Normalkost erreichten die Hippursäurewerte in einem "überschießenden" Ausscheiden absolute Maxima. Die Tagesausscheidung betrug 991,2 mg, die Harnportion vom Abend des zweiten Tages enthielt 620,5 mg Hippursäure bei einer Konzentration von 188 mg%

4.5. Gegenüberstellung der Versuche und Vergleiche untereinander. Vergleich der Normalwerte mit Literaturangaben.

4.5.1. Normalwerte der Hippursäureausscheidung

Je nach Autor schwanken die Angaben über die Hippursäureausscheidung unter Normalbedingungen stark. Mit einigen der in der Literatur angegebenen Werte werden die bei der Versuchsperson gefundenen verglichen.

	Eigene Werte	Literatur-Werte
Tagesmittelwert	0,518 g	0,7 g (LANG u. LEHNARTZ) 0,392 g (VAN SUMERE u. Mitarbeiter)
Hippursäure pro Liter Urin	0,604 g	0,800 g (PAGNOTTO u. LIEBERMANN) 0,301 g (IKEDA u. OHTSUJI)
Maximalausscheidung/Tag	0,812 g	1 g (KADELBURG)
Hippursäuremittelwert pro Portion Urin	0,222 g	
Maximalausscheidung in einer Portion	0,510 g	

Der Vergleich zeigt, daß die bei der Versuchsperson gefundenen Werte für den Tagesdurchschnitt und für die Hippursäurekonzentration innerhalb der Schwankungsbreite der Literaturwerte liegen. Die Maximalausscheidung dage-

gen bleibt etwas unter dem Literaturwert.

4.5.2. Vergleich der Hippursäurewerte des Diät- und des Normalkostversuches

Der Einfluß der Diätkost zeigt sich folgendermaßen:

	Diätkost	Normalkost
Tagesmittelwert	0,166 g	0,518 g
Mittlere Hippur- säurekonzentra- tion je Liter	0,218 g	0,604 g
Mittelwert pro Urinportion	0,079 g	0,222 g
Höchste Tages- ausscheidung	0,176 g	0,812 g
Höchste Ausschei- dung in einer Portion Urin	0,118 g	0,510 g

Die Gegenüberstellung zeigt, daß im Diätversuch die Ausscheidung auf ein Drittel der bei Normalkost sank.

4.6. Der Einfluß von M i l t a u n ^R auf die Hippur- säureausscheidung

4.6.1. Vergleich der Werte des Miltaun- und des Diät- versuches

	Meprobat	Diät
Tagesmittelwert	164,1 mg	165,5 mg
Schwankungsbreite der Tagesausschei- dungen	159,2 - 169,4 mg	158,2 - 175,8 mg
Mittlere Ausschei- dung/Urinportion	82 mg	79 mg
Schwankungsbreite der Ausscheidungen pro Portion	58,6 - 101,7 mg	35,8 - 117,7 mg

4.6.2. Statistische Auswertung

Vor der Einnahme des Pharmakon wurde bei Einhaltung der Diät elf Tage lang die Hippursäureausscheidung gemessen. Der Mittelwert beträgt 165,52 mg pro Tag mit einer Standardabweichung von 5,4 mg.

Nach der Einnahme von 400 mg Meprobat in Form eines Dragees M i l t a u n^R ergaben die siebentägigen Messungen einen Tagesmittelwert von 164,13 mg Hippursäure mit einer Standardabweichung von 3,6 mg.

Mit der t-Prüfung nach DOERFFEL konnte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Mittelwerten nicht festgestellt werden.

Die Differenz von 1,39 mg ist zufälliger Natur.

4.6.3. M i l t a u n ^R und Benzoessäure

Obwohl die UV-Nachweisgrenze der Benzoessäure 2 µg/ml beträgt, konnte während der 41 Tage dauernden Versuche weder vor noch nach Meproamat-Einnahme Benzoessäure im frischen, sofort angesäuerten Urin gefunden werden.

4.7. Tag - Nachtrhythmus

In der Literatur wird ein 24-stündiger Rhythmus der Entgiftung beschrieben (GEORGI 1950). Dabei ist die Hippursäureausscheidung nachts erniedrigt.

Von besonderem Interesse ist der Vergleich der selbst gemessenen Tages- und Nachwerte aus der Diätkost-Versuchsreihe. Sie sind von exogenen Einflüssen weitgehend unabhängig und daher vor allem geeignet, einen signifikanten Unterschied -falls vorhanden- festzustellen.

Mittelwert der Tagesausscheidung	96,16 mg
----------------------------------	----------

Mittelwert der Nachtausscheidung	69,35 mg
----------------------------------	----------

Die Schwankungsbreite der Tagwerte beträgt 117,66 - 86,63 mg, die der Nachtwerte 76,65 - 51,33 mg.

Die Überprüfung (t-Prüfung nach DOERFFEL) ergab bei Standardabweichungen von 9,41 für die Tagwerte bzw. 7,91 für die Nachtwerte einen signifikanten Unterschied.

Bei der Versuchsperson lagen die Nachwerte, wie von GEORGI beschrieben, signifikant unter den Tagwerten.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung von Meprobramat auf die Ausscheidung von Hippursäure und Benzoesäure im Urin zu ermitteln.

Zunächst wurden bei Normalkost die Werte der Hippursäureausscheidung gemessen: Der Tagesmittelwert lag bei 517,5 mg.

Im Diätversuch wurde untersucht, wie hoch die individuelle Hippursäureausscheidung ist, wenn man exogene Einflüsse weitgehend ausschaltet: Der Tagesdurchschnitt sank auf 165,5 mg.

Das Kernproblem der Arbeit lag darin, zu eruieren, ob die Einnahme eines Dragees M i l t a u n ^R (= 0,4 g Meprobramat) die Hippursäureausscheidung ändert. Eine signifikante Änderung konnte nicht festgestellt werden. Der mittlere Tageswert nach Meprobramat-Einnahme lag bei 164,13 mg.

Weder vor noch nach Meprobramat-Einnahme konnte trotz empfindlicher Versuchsmethoden jemals Benzoesäure in den 88 Proben festgestellt werden.

Ein Tag-Nacht-Rhythmus der Hippursäureausscheidung ließ sich signifikant bestätigen. Im Diätversuch betrug die durchschnittliche Differenz 26,81 mg.

6. Literaturverzeichnis

DESPOPOULOS, A.:

Congruence of excretory function in liver and kidney: hippurates.

Amer. J. Physiol. 210, 760 (1966)

DOERFFEL, K.:

Beurteilung von Analysenverfahren und -ergebnissen.
Springer, Berlin (1965)

FLASCHENTRÄGER, B., E. LEHNARTZ:

Physiologische Chemie "Der Stoffwechsel" II, 2d
Springer, Berlin (1966)

GEORGI, F.:

Konstitutionspathologische Probleme bei endogenen
Psychosen.

Arch. Psychiat. Nervenkr. 185, 603 (1950)

IKEDA, M., H. OHTSUJI:

Hippuric acid, phenol and trichloroacetic levels in urine of Japanese subjects with no known exposure to organic solvents.

Brit. J. Industr. Med. 26, 162 (1969)

JOHANNSEN, W.H., S.H. FRIEDMANN, E.I. FELDMANN, A. NEGRETE:

A re-examination of the hippuric acid - anxiety relationship.

Psychosom. Med. 24, 569 (1962)

KADELBURG, I.:

Die Hippursäureausscheidung im Urin.

Erlangen, Med. F. Diss. (1971)

PAGNOTTO, L.D., L.M. LIEBERMANN:

Urinary hippuric acid excretion as an index of toluene exposure.

Amer. Industr. Hyg. Ass. J. 28, 129 (1967)

PERSKY, H., R.R. GRINKER, I.A. MIRSKY:

The excretion of hippuric acid in subjects with free anxiety.

J. Clin. Invest. 29, 110 (1950)

RIEDER, H.P.:

Zur Frage der Normalwerte beim Quick' schen Hippursäuretest und seiner Abhängigkeit vom Urinvolumen.

Helv. Med. Acta 22, 210 (1955)

STEIN, W.H., A.C. PALADINI, C.H.W. HIRS, S. MOORE:

Phenylacetylglutamine as a constituent of normal human urine.

J. Amer. Chem. Soc. 76, 2848 (1948)

STRUWE, F.E.:

Untersuchungen an Schizophrenen mit der kombinierten Hippursäureproben und mit Serumlabilitätsreaktionen.

Schriftenreihe LKH, Schleswig-Stadtfeld 2 (1953)

VAN SUMERE, C.F., H. TEUCHY, H. PE, R. VERBEKE, J. BEKAERT:

Quantitative investigation on the hippuric acid formation in healthy and diseased individuals.

Clin. Chim. Acta 26, 85 (1969)

ZIENER, H.:

Untersuchungen zur Frage der Ausscheidung von Hippursäure und Benzoesäure im menschlichen Harn.

Erlangen, Med. F. Diss. (1972)

Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling, Vorstand des Institutes für Rechtsmedizin der Universität Erlangen, danke ich sehr für die Übernahme des Conferates.

Dem vormaligen Vorstand des Institutes, Herrn Professor emeritus Dr. Dr. E. Weinig, möchte ich für die Arbeitsmöglichkeit am Institut danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für die hilfreichen Ratschläge und ihr stets freundliches Entgegenkommen.

Danken möchte ich außerdem Herrn G. Bär, der freundlicherweise die Abbildungen zeichnete.

Lebenslauf

Als Sohn estländischer Flüchtlinge wurde ich, René Tomingas, am 6. April 1946 in Ulm geboren.

Die ersten Lebensjahre verbrachte ich in verschiedenen Flüchtlingslagern.

Mit dem Schulbesuch begann ich in Feldaing. Ab 1953 besuchte ich die Schule des Ausländerlagers "Valka" bei Nürnberg, wo unsere Familie bis 1964 wohnte.

Nach der Volksschule besuchte ich das Neue Gymnasium in Nürnberg und legte im Juli 1966 das Abitur ab.

Im Wintersemester 1966 begann ich mit dem Medizinstudium, das ich 1967 wegen einer schweren Erkrankung für mehr als ein Jahr unterbrechen mußte. Im November 1969 bestand ich das Vorphysikum, im März 1971 das Physikum und im August 1974 das Staatsexamen.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent in Nürnberg tätig.

Copie - Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30